

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/28414 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
5/0205

A61B 5/00.

(74) Anwalt: MÜNICH, Wilhelm; Kanzlei Münich und Kollegen, Wilhelm-Mayr-Strasse 11, 80689 München (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/DE00/03703

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): JP, KR, US.

(22) Internationales Anmeldedatum:

20. Oktober 2000 (20.10.2000)

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

Veröffentlicht:

— Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.

(30) Angaben zur Priorität:

199 50 486.5

20. Oktober 1999 (20.10.1999) DE

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): KAUFMANN-KIM, Yun-Oak [KR/DE]; Aplerbecker Mark Strasse 38, 44278 Dortmund (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHO, Ok-Kyung [KR/DE]; Im Rosengrund 6, 58239 Schwerte (DE).

(54) Title: DEVICE FOR CARRYING OUT THE NON-INVASIVE IN-VIVO DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF CONSTITUENTS IN THE BLOOD OR TISSUE OF A BODY AND FOR ESTABLISHING ADDITIONAL MEDICALLY RELEVANT QUANTITIES

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR NONINVASIVEN IN-VIVO BESTIMMUNG DER KONZENTRATION VON BESTANDTEILEN IM BLUT BZW. GEWEBE EINES KÖRPERS SOWIE ZUR ERMITTLUNG WEITERER MEDIZINISCH RELEVANTER GRÖSSEN

(57) Abstract: The invention relates to a device and method for carrying out the non-invasive in-vivo detection of interactions between a living body and a part of the sensor block of the inventive device, for carrying out the parallel or sequential determination of the concentration of one or more different constituents in a living body or in the tissue and blood thereof, in particular but not exclusively, glucose, and for establishing additional medically relevant quantities (e.g. pulse, blood circulation, oxygen saturation of the blood, pH value, temperature, etc.) at individual suitable points on the body. All measurement data is recorded in a temporal process, digitized, and is mathematically converted in an appropriate manner. The results are associated with the concentration values of the blood constituents to be analyzed by using an empirical calibration function. In addition, the device contains means for wirelessly transmitting the measurement data and/or the evaluation results to a medical central station.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur noninvasiven in-vivo Erfassung von Wechselwirkungen zwischen einem lebenden Körper und einem Teil des Sensorenblocks der erfindungsgemäßen Vorrichtung, zur parallelen bzw. sequentiellen Bestimmung der Konzentration eines oder mehrerer verschiedener Bestandteile in einem lebenden Körper bzw. in dessen Gewebe und Blut, insbesondere, aber nicht ausschließlich Glucose, sowie weiterer medizinisch relevanter Größen (z.B. Puls, Durchblutung, Sauerstoffsättigung des Blutes, pH-Wert, Temperatur, etc.) an einer einzelnen geeigneten Körperstelle. Alle Meßdaten werden in ihrem zeitlichen Verlauf erfaßt, digitalisiert und geeignet mathematisch umgeformt. Die Ergebnisse werden mittels einer empirischen Kalibrationsfunktion den Konzentrationswerten der zu analysierenden Blutbestandteile zugeordnet. Außerdem enthält die Vorrichtung Mittel zur drahtlosen Übertragung der Meßdaten und/oder der Auswertungsergebnisse an eine medizinische Zentralstation.

WO 01/28414 A2

Fructose, Galactose, Glucose, Glycerin, Hämoglobin, Harnsäure, Harnstoff, Insulin, Kalium, Kupfer, Lactat, β -Lipoproteide, Lithium, Magnesium, Natrium, alkalische Phosphatase, Phosphatide, anorganischer Phosphor, Phospholipid, Gesamtprotein, SGOT (Serum-Glutamat-oxalacetat-transaminase), SGPT (Serum-Glutamat-pyruvat-transaminase), Thyroxin, Triglyceride und weitere Kenngrößen wie z.B. pH-Wert, Hämatokrit-Wert, Partialdruck von Blutgasen wie z.B. Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff ($p\text{CO}_2$ und $p\text{O}_2$), Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, etc. Für viele Menschen ist alleine schon die Tatsache, daß ihnen Blut abgenommen wird eine unangenehme Erfahrung, die nach Möglichkeit gemieden wird. Eine noninvasive in-vivo Bestimmung wenigstens einiger dieser Größen, z.B. (Albumin, BUN, Gesamtbilirubin, Calcium, Chlorid, Cholesterin (gesamt und LDH-), Ethanol, Glucose, Creatinin, Hämoglobin, Harnstoff und -säure, Insulin, Kalium, Magnesium, Natrium, Phosphor sowie pH-Wert, Hämatokrit-Wert, der Partialdruck der Blutgase Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins), würde einen deutlich verbesserten Informationsstand über den Gesundheitszustand erlauben und nicht nur eine bessere Früherkennung von akuten Erkrankungen erlauben, sondern auch bereits im Vorfeld einer Erkrankung eine entsprechende Vorsorge ermöglichen. Überdies ist eine effektive und effiziente Gesundheitsvorsorge auch auf lange Sicht noch immer die kostengünstigste Form der Gesundheitspflege.

Bestandteile des Bluts lassen sich durch verschiedene physikalische Eigenschaften charakterisieren, die noninvasiv meßbar sind:

- Jede Komponente besitzt ein eigenes Absorptionsspektrum, das von verschiedenen Molekülzuständen geprägt ist (z.B. von Vibrations- bzw. Kombinationsschwingungen), die sich als Absorptionslinien der Hauptschwingung und entsprechender Oberschwingungen in einem ansonsten kontinuierlichen elektromagnetischen Spektrum (z.B. eines schwarzen Strahlers) niederschlagen. Dabei können zwei Effekte genutzt werden: einerseits die Absorption der durch die Temperatur gegebenen Strahlung tieferer Gewebeschichten und andererseits die Absorption bei der Reflexion eingestrahelter Strahlung bestimmter Wellenlängen.
- Jede Komponente besitzt ein eigenes Emissionsspektrum, das mit entsprechenden Detektoren bestimmt werden kann.

- Einige Komponenten weisen eine optische Aktivität auf und drehen die Polarisationsebene von Strahlung geeigneter Wellenlängen (d.h. solche, die bis zu der betreffenden Komponente vordringen kann, z.B. im nahen infrarot) in charakteristischer Weise.
- 5 • Die Reaktion des Körpers auf zu- bzw. abgeführte Wärmemengen kann durch einige Komponenten beeinflusst werden. Insbesondere können durch gezielte Veränderung des natürlichen Temperaturgradienten im Körper (von Außen nach Innen) die temperaturabhängigen Emissionseigenschaften von Gewebeschichten gezielt verändert werden.

10

Aus diesen physikalischen Eigenschaften ergeben sich komplexe Signale. Diese können mittels geeigneter physikalischer Verfahren bestimmt und durch zweckdienliche mathematische Bearbeitung untereinander kombiniert und miteinander in Beziehung gesetzt werden. Die daraus resultierenden Parameter können mit-

15 tels empirisch gewonnener Funktionen Konzentrationswerten der zu untersuchenden Komponenten zugeordnet werden.

Stand der Technik

Dokument 1 (Patentschrift US 5,795,305) beschreibt ein Verfahren und eine Vor-

20 richtung zur noninvasiven Bestimmung der Glucosekonzentration in Teilen des menschlichen Körpers. Dabei ist die Vorrichtung gleichermaßen dazu geeignet, sowohl die Temperatur des menschlichen Körpers (Oberflächentemperatur, Temperatur in Schichten unmittelbar unter der Oberfläche, Temperatur in Körperhöhlen bzw. Temperaturgradienten in Richtung auf das Körperinnere) mit hoher Genauigkeit und Richtigkeit zu bestimmen, als auch thermische Ausstrahlung zu detektieren und in Form einer einzelnen Meßgröße auszugeben. Die

25 Autoren führen aus, daß Genauigkeit und Richtigkeit dabei diejenige herkömmlicher Geräte übertreffen. Die Messungen erfolgen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung. Die Meßwerte der Körpertemperatur und der an bestimmten geeigneten Körperstellen gemessenen Wärme bzw. Wärmemenge wird dann

30 mittels einer geeigneten Funktion mit der Konzentration der Glucose im menschlichen Blut korreliert.

Dokument 2 (Patentschrift US 5,924,996) beschreibt eine elektronische Vorrich-

- tung zur Erfassung von Wechselwirkungen, die zwischen dem menschlichen Körper und der elektronischen Vorrichtung selbst stattfinden und mittels einer Korrelation eine noninvasive Ermittlung der Glucosekonzentration im menschlichen Blut gestatten. Die Meßmethode beruht auf der Erkenntnis, daß eine hohe
- 5 Korrelation zwischen zirkadianen Schwankungen der Glucosekonzentration des menschlichen Blutes und der zirkadianen Periodik der an bestimmten geeigneten Punkten gemessenen Körpertemperatur besteht, wobei dieser Effekt erst erkennbar zu Tage tritt, wenn die Wärmeemissionen dieser Körperstellen in ihrem zeitlichen Verlauf äußerst genau bekannt sind. Weiterhin ist es notwendig, die
- 10 ihrem Ursprung und ihrem Entstehungsort nach verschiedenen Prozesse der Wärmeerzeugung als unterschiedliche Wärmequellen aufzufassen und ihrem Wärmespektrum nach zu identifizieren und zu lokalisieren. Dabei finden unter anderem geeignete Sensoren, Filter bzw. Linsen etc. Anwendung.
- 15 Puls, Durchblutung und Sauerstoffsättigung des Bluts lassen sich mit herkömmlichen Pulsoximetern bestimmen. Beispiele für solche Verfahren liefern US 5820550, US 5595176, US 5503148 und US 5353791. Die meisten dieser Geräte sind für den stationären oder ambulanten Einsatz konzipiert. Die Sauerstoffsättigung in arteriellem Blut wird dadurch bestimmt, daß Licht mindestens
- 20 zweier (bei nicht pulsabhängigen Oximetern dreier) Wellenlängen - meist im sichtbaren bzw. infraroten Spektralbereich - auf eine geeignete Körperstelle gerichtet wird, wobei die reflektierte oder transmittierte Strahlung von einem Photodetektor aufgefangen und von einer elektronischen Auswerteeinheit weiterverarbeitet wird. Bei diesem Verfahren kann außerdem der Puls als periodische Veränderung der Meßsignale abgeleitet werden.
- 25

30 Eine Integration der genannten Techniken innerhalb eines kompakten Sensorblocks zur Bestimmung der Konzentration von Blutbestandteilen ist bisher jedoch noch nicht vorgeschlagen worden.

Die in Dokument 1 bzw. Dokument 2 genannten Methoden zur Glucosebestimmung gestatten zwar bereits eine Zuordnung der Meßwerte zur Blutglucosekonzentration, bedürften aber einerseits einer Erweiterung auf weitere Blut- bzw.

Gewebebestandteile und andererseits müssen noch Verbesserungen hinsichtlich bestimmter Querempfindlichkeiten zu anderen Parametern erfolgen.

Neben der Glucose sollen zunächst in erster Linie,

- 5 • Albumin • Arsen • Gesamtbilirubin • Blei • Cadmium
 • Calcium • Chlorid • Gesamtcholesterin • LDH-Cholesterin • Creatinin
 • Ethanol • Hämoglobin • Harnsäure • Harnstoff • Insulin
 • Kalium • Magnesium • Natrium • Ges. Protein

- 10 sowie die Parameter Durchblutung, pH-Wert, Hämatokrit-Wert, der Partialdruck der Blutgase Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins bestimmt werden, wobei diese Liste durch eine erweiterte Auswertung später weiter ausgebaut werden kann

- 15 Außerdem sollte die Zuverlässigkeit der genannten Methoden weiter erhöht werden. Es ist wünschenswert, mögliche Störeinflüsse zu eliminieren. Umfangreiche Studien der Erfinder haben ergeben, daß sinnvollerweise Einflüsse von Parametern wie Hautbeschaffenheit bzw. Hautfarbe auf das Meßergebnis minimiert werden sollten sowie physiologische Parameter wie z.B. die Durchblutung des Gewebes, der pH-Wert, etc. und gegebenenfalls auch der Puls in geeigneter
- 20 Weise berücksichtigt werden müssen. Die Bestimmung der genannten Parameter geschieht durch Erfassung geeigneter weiterer Meßgrößen, wobei es von vorrangiger Bedeutung ist, daß die Bestimmung dieser weiteren Meßgrößen unmittelbar an der gleichen Stelle erfolgt wie die Erfassung der zuvor genannten Meßgrößen. Messungen an anderen Körperstellen, auch wenn sie nur einige
- 25 Zentimeter entfernt stattfinden, führen nicht zu befriedigenden Ergebnissen, da z.B. Zusammensetzung und Dicke des Gewebes nicht homogen sind, und auch die Beschaffenheit der Haut variiert. Meßwerte von anderer Stelle können daher nicht ohne Weiteres auf den Meßort für die Konzentrationsbestimmung der zu untersuchenden Blutbestandteile übertragen werden.

30

Ein weiteres Ziel sowohl der Diagnose und Behandlung von Krankheiten, als auch der Gesundheitsvorsorge ist eine häufige, im Idealfall (quasi) kontinuierliche Überwachung des Gesundheitszustands. Die Kenntnis über bestimmte Blutbestandteile und andere medizinisch relevante Größen ist dabei von großem In-

teresse. Ein effektives und effizientes Gesundheitsüberwachungssystem müßte neben einer noninvasiven in-vivo Messung wenigstens einiger der eingangs genannten Blut- bzw. Gewebebestandteile und medizinisch relevanten physiologischen Größen auch eine drahtlose telemetrische Übermittlung dieser Daten an ein Gesundheitszentrum umfassen. Das Gesundheitszentrum wertet die eingehenden Daten weiter aus und verständigt bei Auftreten bestimmter Anzeichen, die auf eine Erkrankung hindeuten, sowohl den Patienten als auch den zuständigen Arzt (z.B. Hausarzt) zur weiteren Diagnose. Eine echte Ferndiagnose ist das Fernziel dieser Entwicklung.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine mobile Vorrichtung zur noninvasiven in-vivo Bestimmung sowohl der Konzentration verschiedener Blutbestandteile als auch der Ermittlung weiterer medizinisch relevanter Größen bereitzustellen, die sowohl über einen kompakten Sensorenblock verfügt, der es sowohl ermöglicht, die relevanten Meßwerte an einer einzigen, eng begrenzten Körperstelle aufzunehmen, als auch die Meßwerte, gegebenenfalls nach Anwendung geeigneter mathematischer Prozeduren, mittels einer oder mehrerer empirischer Kalibrationsfunktion(en) der aktuellen Konzentration der untersuchten Bestandteile des Bluts oder, falls gewünscht, des Gewebes zuzuordnen. Erfindungsgemäß werden dabei verschiedene Meßmethoden derart miteinander kombiniert, daß eine Eliminierung störender Einflüsse und eine Bestimmung der Konzentration von Blut- bzw. Gewebebestandteilen sowie der Durchblutung, Sauerstoffsättigung des Bluts bzw. Gewebes an einem bestimmten Punkt des Körpers erfolgen kann.

Weiterhin liegt der Erfindung die Aufgabe zugrunde, eine drahtlose Übertragung der Meßdaten und/oder der Auswertungsergebnisse an eine medizinische Zentralstation zu ermöglichen.

30 Darstellung der Erfindung

Die Erfindung basiert auf einem Erkenntnis, das nach Auswertung von Untersuchungen an vielen hundert Probanden gewonnen wurde. Demnach existieren bestimmte Beziehungen zwischen physikalisch meßbaren Größen wie Strahlung, Wärmeleitung etc. beziehungsweise deren Ableitungen sowie weiteren physika-

lisch meßbaren Faktoren, die nach geeigneter mathematischer Bearbeitung charakteristisch für die Konzentration verschiedener Blutbestandteile im lebenden menschlichen Körper sind.

- 5 Der Aufgabenstellung entsprechend ermöglicht die erfindungsgemäße Vorrichtung bzw. das erfindungsgemäße Verfahren, die noninvasive in-vivo Bestimmung sowohl der Konzentration verschiedener Blutbestandteile als auch der Ermittlung weiterer medizinisch relevanter Größen. Die erfindungsgemäße Vorrichtung ist mobil und verfügt über einen kompakten Sensorenblock, der es ermöglicht, so-
- 10 wohl alle relevanten Meßwerte an einer einzigen, eng begrenzten Körperstelle aufzunehmen. Weiterhin ermöglicht die erfindungsgemäße Vorrichtung, die Meßwerte, nach Anwendung geeigneter mathematischer Prozeduren, mittels einer oder mehrerer empirischer Kalibrationsfunktion(en) der aktuellen Konzentration der untersuchten Bestandteile des Bluts oder, falls gewünscht, des Gewebes zuzuordnen. Erfindungsgemäß werden dabei verschiedene Meßmethoden bzw.
- 15 deren Ergebnisse derart miteinander kombiniert, daß eine Eliminierung störender Einflüsse und eine Bestimmung der Konzentration der genannten Bestandteile sowie der genannten medizinisch relevanten Größen im Blut bzw. Gewebe an einem bestimmten Punkt des Körpers erfolgen kann. Die Kombination hinsichtlich der Ergebnisse erfolgt beispielsweise mittels dem Fachmann geläufiger mathematischer bzw. statistischer Methoden.
- 20 Insgesamt werden sowohl die thermischen und optischen Eigenschaften der Haut, die thermischen Eigenschaften des Gewebes, als auch die Absorptions- und Emissionscharakteristik der Blut- bzw. Gewebestandteile mittels empirischer Verfahren, dem verschiedene Meßwerte zu Grunde liegen, zur Konzentrationsbestimmung genutzt. Zusätzlich kann gegebenenfalls die optische Aktivität der Blut- bzw. Gewebestandteile in die Auswertung mit eingehen. Vom lebenden Körper auf den Sensorenblock treffende Strahlung wird frequenzdispersiv
- 25 (nach der Wellenlänge) und/oder energiedispersiv (nach Quanten) detektiert und ausgewertet.
- 30

Die Beschaffenheit der Haut bzw. des Gewebes (z.B. Vorhandensein und Art von Hornhaut, Narben, Veränderungen durch Ablagerungen, etc.) sowie die Hautfar-

be lassen sich durch geeignete optische Verfahren bestimmen. Dies kann beispielsweise durch Beleuchtung in verschiedenen Spektralbereichen (sichtbares Licht bzw. infrarot oder ultraviolett), z.B. mittels geeigneter LEDs ("Light Emitting Diode"), Laserdioden und/oder anderer Quellen zur Emission elektromagnetischer Strahlung (gegebenenfalls mittels geeigneter Vorrichtungen polarisiert) erfolgen. Dabei wird die Reflexion an der Oberfläche bzw. tieferen Schichten des Gewebes sowie gestreute und/oder absorbierte und gegebenenfalls später wieder emittierte und/oder in ihrer Polarisation veränderter Strahlung mittels geeigneter Detektoren registriert und mittels einer Elektronik unter Verwendung mathematischer Beziehungen ausgewertet. Als Detektoren dienen beispielsweise Fotodioden, Thermopiles, Fotoelemente, Biosensoren, etc. Zusätzliche optische Hilfsmittel wie geeignete Linsen, Polarisations- oder andere Filter, etc. können außerdem zusammen mit den Strahlungsquellen und/oder Detektoren verwendet werden. Durchblutung, Sauerstoffsättigung und gegebenenfalls der Puls lassen sich beispielsweise mittels optischer Verfahren bestimmen, die gegebenenfalls ganz oder teilweise die genannten optischen Verfahren nutzen können oder zusätzliche eigene Strahlungsquellen und/oder Detektoren besitzen.

Weiterhin verfügt die erfindungsgemäße Vorrichtung über Mittel zur drahtlosen Übertragung der Meßdaten und/oder der Auswertungsergebnisse an eine medizinische Zentralstation. Diese Übertragung kann entweder direkt, beispielsweise per Funk erfolgen oder indirekt über eine Relaisstation. Bei Verwendung einer Relaisstation kann z.B. auch die Auswerteeinheit in der Relaisstation untergebracht sein, während der Sensorenblock mittels dem Fachmann bekannter Kommunikationsmittel (z.B. Transponder oder Transceiver) die Meßdaten an die Relaisstation überträgt. Auf diese Weise die Größe der Meßvorrichtung weiter reduziert.

Bestandteile des Sensorenblocks

30) Der Sensorenblock besteht aus einer kompakten Halterung für mindestens eine, bevorzugt aber mehrere Strahlungsquellen (z.B. LEDs und/oder Laserdioden) und mehrere Detektoren, z.B. Fotodioden, Thermopiles, Biosensoren, NTCs ("Negative Temperature Coefficient", sog. Heißleiter), PTCs ("Positive Temperature Coefficient", sog. Kaltleiter), Widerstandsthermometer oder andere ge-

- eignete Bauelemente ggf. auch in Form von Arrays. Die unmittelbar Strahlung an den zu untersuchenden lebenden Körper emittierenden und/oder von diesem aufnehmenden Elemente des Sensorenblocks können optische Fasern sein. Zur Emission bestimmte Strahlung bestimmter Wellenlänge(n) kann von außerhalb des eigentlichen Sensorenblocks durch Einkoppelung bereit gestellt werden. Ebenso kann zur Detektion eine Auskoppelung von Strahlung empfangener Wellenlängen zu geeigneten Detektoren außerhalb des eigentlichen Sensorenblocks erfolgen. Die optischen Fasern können zu mehreren gebündelt sein.
- 10 Weiterhin umfaßt der Sensorenblock ein Kontaktteil für den direkten Kontakt des Sensorenblocks mit dem lebenden Körper der zusätzlich einen Abstandshalter ("Spacer") beinhaltet, der dafür sorgt, daß neben dem direkten Kontakt ein definierter Abstand geschaffen wird, der Energieübertragungen in Form von elektromagnetischer Strahlung im sichtbaren bzw. infraroten oder ultravioletten Spektralbereich ermöglicht und deren Bestimmung erlaubt.

- Der an der Wechselwirkung unmittelbar beteiligte Teil des Sensorenblocks (Kontaktteil, Abstandshalter, d.h. "Spacer", bzw. Detektoren) ist aufgrund seiner Temperatur selbst ebenfalls als thermische Strahlungsquelle anzusehen. Darüber hinaus kann der Sensorenblock mit geeigneten Filtern, Linsen oder anderen optischen Bauelementen bestückt sein, die ggf. teilweise oder ausschließlich im infraroten Spektralbereich wirken. Außerdem findet ein Nettoenergiefluß zwischen dem Sensorenblock und dem lebenden Körper statt, bei dem durch Wärmeleitung eine bestimmte Wärmemenge übertragen wird.

25

Weitere Bestandteile der Vorrichtung

Die Vorrichtung enthält außer dem Sensorenblock

- ggf. Strahlungsquellen und Detektoren (sofern wie oben beschrieben optische Fasern, ggf. zu mehreren gebündelt, verwendet werden).
- 30 • zusätzliche Detektoren zur Bestimmung der Umgebungsbedingungen bzw. von Störeinflüssen (z.B. NTCs, PTCs, Widerstandsthermometer, kapazitive Sensoren für die Luftfeuchtigkeit, piezoresistive Sensoren für Luftdruck, Antennen für elektromagnetische Störungen, gängige Bewegungsmelder, Sen-

soren zur Kontaktmessung zwischen dem Körper und dem Sensorenblock oder andere),

- eine elektronische Auswerteeinheit zur Auswertung der Meßdaten und zur Steuerung der Sensoren (z.B. einen oder mehrere Mikrokontroller, Mikroprozessor(en) oder ähnliches),
- geeignete AD-Wandler zur Umformung analoger Meßsignale in digitale Daten (entweder unmittelbar mit dem Sensorenblock und/oder mit der Auswerteeinheit verbunden),
- ggf. weitere Bauelemente bzw. Baugruppen (z.B. Speichermedien ROM, RAM, EPROM, Interface, Flash-Cards, etc.).
- Außerdem enthält die Vorrichtung Mittel zur Übertragung der Auswertungsergebnisse und/oder einiger bzw. aller Meßdaten der an eine medizinische Zentralstation (z.B. eine Datenübertragungseinheit oder ein Anschluß für ein Fremdgerät zur Datenübertragung, z.B. ein mobiles Telefon (Handy)).
- ggf. eine externe Relaisstation (Relais). Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht in diesem Fall aus zwei verschiedenen Teilvorrichtungen (einer Meßeinheit mit Sensorenblock und ggf. Auswerteeinheit, etc. sowie dem Relais), die in zwei getrennten Gehäusen untergebracht sind. In diesem Fall sind die Mittel zur Übertragung der Daten auf eine Nah- und eine Fernübertragungseinheit aufgeteilt, wobei die Nahübertragungseinheit in jedem Fall mit dem Sensorenblock verbunden ist (ggf. ist die Auswerteeinheit dazwischen geschaltet). Die Fernübertragungseinheit ist dann gemeinsam mit dem Empfänger für die Nahübertragung in der externen Relaisstation (Relais) untergebracht.
- Weiterhin sind entsprechende Gehäuse und
- mindestens eine Energieversorgung (z.B. Batterien, Akkus, etc.) vorhanden.

Anwendung

Die Meßeinheit wird mit dem Kontaktteil des Sensorenblocks mit einer geeigneten Körperstelle, beispielsweise einem Finger, Unterarm oder dem Abdomen, in Kontakt gebracht. Die Kontaktaufnahme mit dem lebenden Körper wird automatisch erkannt und eingebaute Mikroprozessor(en) oder Mikrokontroller steuern die Emissionen des Sensorenblocks, regeln die Detektoren des Sensorenblocks, registrieren die Detektorsignale, die zuvor von einem oder mehreren geeigneten AD-Wandler(n) umgeformt wurden und werten sie mathematisch bzw. elektronisch aus.

10

Idealerweise ist der Sensorenblock bzw. die gesamte Meßeinheit klein und unauffällig gestaltet und hat beispielsweise Form und Größe einer Armbanduhr, wobei die normalen Uhr-, bzw. Datumsfunktionen ebenfalls erfüllt werden.

15 Aktivitäten des Sensorenblocks

- Der Sensorenblock emittiert elektromagnetische Strahlung (ggf. auch polarisiert) im sichtbaren, ultravioletten und/oder infraroten Spektralbereich. Die Emissionen können hinsichtlich ihrer Wellenlängen und ihrer Intensität zeitlich gezielt variieren und insbesondere gepulst bzw. moduliert sein.
- 20 • Der Sensorenblock überträgt positiv oder negativ Wärmemengen durch Wärmeleitung auf den lebenden Körper (positiv: Nettowärmefluß vom Sensorenblock zum lebenden Körper, negativ: Nettowärmefluß vom lebenden Körper zum Sensorenblock). Der Nettofluß kann in seiner Intensität und seiner Richtung (Vorzeichen) zeitlich (ggf. gezielt) variieren.
- 25 • Der Sensorenblock mißt mittels geeigneter Detektoren die Aktivitäten des lebenden Körpers in ihrem zeitlichen Verlauf.

Aktivitäten des lebenden Körpers

- 30 • Der lebende Körper emittiert elektromagnetische Strahlung im infraroten Spektralbereich. Die Emissionen können ggf. variieren (Puls, circadiane Rhythmik, etc.). In dieser Strahlung sind unter anderem Absorptions- bzw. Emissionsspektren der Blut- und Gewebekomponenten enthalten.
- Der Körper überträgt positiv oder negativ Wärmemengen durch Wärmeleitung auf den lebenden Körper (positiv: Nettowärmefluß vom lebenden Körper

zum Sensorenblock, negativ: Nettowärmefluß vom Sensorenblock zum lebenden Körper). Der Nettofluß kann in seiner Intensität und seiner Richtung (Vorzeichen) zeitlich (ggf. gezielt) variieren.

- Vom lebenden Körper werden die vom Sensorenblock emittierten elektromagnetischen Signale gemäß der Natur der Blut- bzw. Gewebebestandteile reflektiert bzw. gestreut, wobei ein gewisser Teil durch Absorption verloren geht und der reflektierte bzw. gestreute Anteil ggf. charakteristisch verändert ist, z.B. durch die erwähnte Absorption und/oder durch optische Aktivität (Drehung der Polarisationssebene).

10

Mögliche Störeinflüsse und deren Eliminierung

Grundsätzliche Störungsquellen sind:

- Umwelteinflüsse (z.B. Umgebungstemperatur, Luftdruck, elektromagnetische Strahlung, Bewegung, etc.)
- Hautbeschaffenheit (z.B. Hautfarbe, Rauigkeit der Haut, etc.)
- Gewebebeschaffenheit (z.B. Durchblutung)
- Überlagerungen der Meßsignale (z.B. durch andere Bestandteile des Bluts)

- Die ersten beiden Störungsquellen lassen sich durch geeignete Messungen (z.B. Temperatur- bzw. Druckmessung, Antennen, gängige Bewegungs- bzw. Erschütterungssensoren, Bestimmung optischer Eigenschaften durch Reflexionsmessungen, etc.) in die Auswertung mit einbeziehen und beseitigen. Die letzten beiden Effekte treten unter anderem bei verschiedenen Wellenlängen in unterschiedlicher Ausprägung auf. Sie können durch entsprechende Messungen erfaßt und mittels empirischer Kompensationsfunktionen eliminiert werden.

Auswertung der Meßwerte des Sensorenblocks

- Alle beschriebenen Wechselwirkungen werden in ihrem zeitlichen Verlauf erfaßt, wobei sowohl zeitliche Änderungen der Aktivitäten des lebenden Körpers, als auch die Daten von ggf. vorgegebenen zeitlichen (z.B. Änderungen der Intensität) und/oder qualitativen (z.B. Aktivieren/Deaktivieren oder Wechseln von Wellenlängen) Änderungen der Aktivitäten des Sensorenblocks sowie ggf. Veränderungen der Meßbedingungen durch Umwelteinflüsse (z.B. Raumtemperatur) oder Veränderungen im Meßsystem selbst (z.B. Temperaturdrift) erfaßt werden.

Die Meßwerte werden mittels geeigneter hochauflösender AD-Wandler digitalisiert und sowohl einzeln, als auch in ihrem zeitlichen Verlauf (ggf. auch durch Bildung zeitlicher Ableitungen erster bzw. höherer Ordnung) mathematisch geeignet miteinander kombiniert und/oder zueinander in Beziehung gesetzt, beispielsweise durch Bildung von Differenzen, Quotienten, Ableitungen, Integralen sowie durch Anwendung mathematischer Transformationen (z.B. Fouriertransformation) und/oder anderen dem Fachmann zugänglichen und bekannten Methoden. Auf diese Weise werden ein oder mehrere Größen ermittelt, die einzeln oder partiell mittels einer empirischen Kalibrationsfunktion den Konzentrationswerten der zu analysierenden Blutbestandteile zugeordnet werden; ggf. können auch mehrere empirische Kalibrationsfunktionen für verschiedene Größen verwendet werden (z.B. bei gleichzeitiger Konzentrationsbestimmung mehrerer verschiedener Blutbestandteile, s.u.). Die empirischen Kalibrationsfunktion(en) werden zuvor durch invasive Vergleichsmessungen der zu untersuchenden Blutbestandteile gewonnen und in der Vorrichtung gespeichert.

Zur Ermittlung der empirischen Kalibrationsfunktion(en) werden uni- und/oder multivariate ein- bzw. mehrdimensionale statistische Methoden herangezogen, wie sie einem Fachmann auf diesem Gebiet zur Ermittlung von Zusammenhängen zwischen Meßwerten und analytischen Größen bekannt sind (beispielsweise - aber nicht ausschließlich - Korrelation, Regression, Varianz-, Eigenvektor-, Hauptkomponenten-, Diskriminanz-, Faktoren-, und/oder Clusteranalysen; insbesondere kann auch die statistische Technik neuronaler Netze zu Bestimmung von Zusammenhängen verwendet werden).

Sowohl die mathematischen Beziehungen zur Ermittlung der besagten Größen, als auch die empirische Kalibrationsfunktion können ggf. für die jeweils zu untersuchenden Bestandteile des Blutes unterschiedlich sein (s.o.). Dann erhält man mehrere verschiedene Kalibrationsfunktionen, im allgemeinen jeweils eine für jeden zu untersuchenden Bestandteil. Außerdem kann die Konfiguration der Strahlungsquellen bzw. Detektoren im Sensorenblock nach ihrer Anordnung und ihrem Emissions- bzw. Detektionsverhalten für verschiedene Anwendungsgebiete (d.h. verschiedene zu untersuchende Bestandteile oder Gruppen von Be-

standteilen des Bluts oder Gewebes) unterschiedlich ausfallen. Dies kann beispielsweise durch unterschiedliche Festkonfigurationen bei verschiedenen Gerätetypen bzw. durch veränderbare Konfigurationen an einem Gerät (z.B. veränderbare Wellenlängen bei Dioden, etc.) geschehen. Insbesondere können unterschiedliche Hilfselemente (z.B. Filter, Linsen, etc.) verwendet werden.

Für die Ermittlung und Auswertung der besagten weiteren medizinischen relevanten Größen gilt das bisher erwähnte Prozedere entsprechend. Nach Ermittlung der Kalibrationsfunktion(en) können diese in der erfindungsgemäßen Vorrichtung elektronisch, magnetisch, magnetooptisch oder in anderweitig geeigneter Weise gespeichert werden und ermöglichen so die noninvasive in-vivo Konzentrationsbestimmung der zu untersuchenden Bestandteile des Bluts oder auch Gewebes.

15 Datenübertragung

Die Übertragung der Meßdaten und/oder der Auswertungsergebnisse an eine medizinische Zentralstation erfolgt entweder direkt, beispielsweise per Funk, Satellit, Mobilfunknetz bzw. über einen eingebauten Anschluß für ein Fremdgerät zur Datenübertragung, z.B. ein mobiles Telefon (Handy) oder indirekt über eine Relaisstation (Relais). Existiert eine solche Relaisstation, besteht die erfindungsgemäße Vorrichtung aus zwei verschiedenen Teilvorrichtungen (einer Meßeinheit mit Sensorenblock und weiteren Bestandteilen der Vorrichtung, ggf. auch der Auswerteeinheit, sowie dem Relais), die in zwei getrennten Gehäusen untergebracht sind. In diesem Fall sind die Mittel zur Übertragung der Daten auf eine Nah- und eine Fernübertragungseinheit aufgeteilt. Die Übertragung der Daten an die Relaisstation erfolgt durch die Nahübertragungseinheit der Meßeinheit zu einem entsprechenden Empfänger des Relais drahtlos (d.h. nicht leitungsgebunden), z.B. mittels infraroter Datenübertragung, per Funk, durch ein Transponder- oder Transceiversystem, mittels Schall (z.B. Ultraschall) oder anderer drahtloser dem Fachmann bekannter Kommunikationsmittel. Die Weiterleitung der Daten an ein Gesundheitszentrum erfolgt dann mittels der Fernübertragungseinheit entweder leitungsgebunden, beispielsweise via Elektro-, Glasfaser-, Strom- bzw. Telefonkabel, ein anderes bestehendes oder auch eigenes Datennetz (z.B. auch Internet) oder aber drahtlos per Funk (z.B. via Mobilfunknetz), ggf. auch via Sa-

tellit. Auch eine gemischte Form der Datenübertragung ist möglich. Das Relais kann alternativ oder ersatzweise zu einer eigenen Datenfernübertragung auch einen Anschluß für ein Fremdgerät zur Datenübertragung, z.B. ein mobiles Telefon (Handy) besitzen.

5

Bei Verwendung einer Relaisstation kann z.B. auch die Auswerteeinheit statt ausschließlich in der Meßeinheit ganz oder teilweise in der Relaisstation untergebracht sein, während die Meßeinheit (Sensorenblock und ggf. andere Bestandteile der Vorrichtung) mittels dem Fachmann bekannter Kommunikationsmittel (z.B. Transponder oder Transceiver) die Meßdaten an die Relaisstation überträgt, die dann die Auswertung der Meßdaten in Konzentrationswerte bzw. andere Kenngrößen übernimmt und diese an die medizinische Zentralstation weiterleitet. In diesem Fall kann die Nahübertragung als wechselseitige Kommunikation ausgelegt sein. Die Relaisstation kann ebenfalls mobil sein. Insbesondere kann auch ein erster Teil der Auswertung in der Meßeinheit erfolgen, während der Hauptteil der Auswertung von der dann im Relais untergebrachten eigentlichen Auswerteeinheit übernommen wird.

10

15

Die medizinische Zentralstation wertet die eingehenden Daten weiter aus und unterrichtet gegebenenfalls den Patienten und seinen Arzt über die Notwendigkeit einer medizinischen Untersuchung. Gegebenenfalls kann der Arzt auch bereits eine Diagnose bzw. Ferndiagnose aufgrund der an ihn übermittelten Daten vornehmen.

20

25 Ausführungsbeispiele

Eine erfindungsgemäße Vorrichtung vereint in einer Baugruppe (Sensorenblock) verschiedene Meßelemente zur Erfassung von Kontaktwärme bzw. Wärmeleitung, beispielsweise mit Hilfe von Kaltleitern (PTCs, i.a. Metalle) oder Heißeleitern (NTCs, i.a. Halbleiter), von Strahlung, beispielsweise durch Thermopiles, und gegebenenfalls weiterer Größen in einer geeigneten Anordnung zur Ermittlung besagter physikalisch meßbarer Größen über geeignete Zeiträume, beispielsweise einige Sekunden, hinweg. Weiterhin umfaßt der Sensorenblock Strahlungsquellen (z.B. LEDs) und entsprechende Detektoren, zur Erfassung weiterer physikalischer Meßwerte. Diese dienen einerseits wie die vorgenannten meßba-

30

- ren Größen der Bestimmung von Meßwerten zur Ermittlung von Blutbestandteilen bzw. deren Konzentration und andererseits zur Bestimmung von Faktoren wie Hautbeschaffenheit, Hautfarbe, Durchblutungszustand, pH-Wert, Hämatokrit-Wert, der Partialdruck der Blutgase Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins etc. Die aufgenommenen Meßwerte werden in geeigneter Weise mathematisch bearbeitet bzw. ausgewertet und mittels einer oder mehrerer gespeicherten Kalibrationsfunktion(en) bestimmten Konzentrationen im Blut bzw. Gewebe zugeordnet.
- 5
- 10 Eine Ausführungsform besteht aus einem Sensorenblock mit einem Kontaktteil für den direkten Kontakt des Sensorenblocks mit dem lebenden Körper und zusätzlich einem Abstandshalter ("Spacer"), der dafür sorgt, daß neben dem direkten Kontakt ein definierter Abstand geschaffen wird, der Energieübertragungen in Form von elektromagnetischer Strahlung im sichtbaren bzw. infraroten oder ultravioletten Spektralbereich ermöglicht und deren Bestimmung erlaubt.
- 15 Weiterhin beinhaltet die Vorrichtung eine Auswerteeinheit, Strahlungsquellen, Detektoren sowie eine Datenübertragungseinheit und eine Stromversorgung.
- 20 Eine Baugruppe I (Sensorenblock) vereint in einer solchen Ausführungsform zwei NTCs, zur Messung von Wärmeleitung, ein Thermopile zur Messung von Wärmestrahlung sowie eine Optik (Linse und/oder Filter) zur Bündelung zu messender und zur Ausfilterung störender Wellenlängen der eintreffenden Strahlung. Weiterhin enthält der Sensorenblock ein oder bevorzugt mehrere LEDs verschiedener Wellenlängen, bevorzugt drei verschiedene Wellenlängen im
- 25 sichtbaren Spektralbereich und drei Wellenlängen im nahen infrarot (NIR). Außerdem sind Detektoren für infrarotes, sichtbares und/oder ultraviolettes Licht vorhanden (z.B. Fotodioden, Fotoelemente, Thermopiles, Biosensoren, etc.), deren Auswahl nach den einem Fachmann bekannten Regeln der Technik erfolgt. Ein, bevorzugt auch mehrere, weitere NTCs dienen der Erfassung der thermischen Umgebungsbedingungen. Sowohl die genannten LEDs (Strahlungsquellen) und die entsprechenden Detektoren, als auch die besagten weiteren NTCs können dabei in den Sensorenblock integriert oder aber ganz bzw. teilweise von diesem getrennt sein. In dem Sensorenblock sind die betreffenden Bauelemente in einer aus geeignetem Material (beispielsweise Kunststoffen) gefertigten Halte-
- 30

5 rung in geeigneter Weise (beispielsweise, aber nicht notwendigerweise, kreisförmig) angeordnet. Erfindungsgemäß ist diese Baugruppe in geeigneter Weise (z.B. elektronisch und/oder optisch, etc.), gegebenenfalls unter Verwendung von Analog/Digital bzw. Digital/Analog Wandlern, mit einer (elektronischen) Baugruppe II verbunden, in welcher die Signale der Baugruppe I in geeigneter Weise signaltechnisch (z.B. Verstärkung, Demodulation, Umformung optischer in elektronische Signale) und/oder mathematisch bearbeitet und zueinander in Beziehung gesetzt werden (Auswertung). Eine weitere Baugruppe (Baugruppe III) umfaßt Mittel zur Datenübertragung per Funk (z.B. Transceiver, Mobilfunknetz, ggf. auch
10 via Satellit, etc.) an eine medizinische Zentralstation (die medizinische Zentralstation ist nicht Teil der Vorrichtung). Die medizinische Zentralstation wertet die eingehenden Daten weiter aus und unterrichtet gegebenenfalls den Patienten und seinen behandelnden Arzt über die Notwendigkeit einer medizinischen Untersuchung. Insbesondere kann die medizinische Zentralstation auch der behandelnde Arzt selbst sein. Gegebenenfalls kann der Arzt auch bereits eine Diagnose bzw. Ferndiagnose aufgrund der an ihn übermittelten Daten vornehmen.
15

20 In einer Weiterbildung dieser Ausführungsform existiert eine externe Relaisstation (Relais), die ortsfest oder mobil sein kann. In diesem Fall kommuniziert die Datenübertragungseinheit (Baugruppe III) mit der externen Relaisstation (Relais), die ihrerseits mit der medizinischen Zentralstation in Verbindung steht oder sich mit dieser in Verbindung setzen kann. Existiert eine solche Relaisstation (Relais), besteht die erfindungsgemäße Vorrichtung aus zwei verschiedenen Teilvorrichtungen (erstens einer Meßeinheit mit Sensorenblock und weiteren Bestandteilen der Vorrichtung, ggf. auch der Auswerteeinheit, sowie zweitens dem
25 Relais), die in zwei getrennten Gehäusen untergebracht sind.

30 In einer Variation dieser Ausführungsform sind die Strahlungsquellen Laserdioden. In einer weiteren Variation werden sowohl ein oder mehrere Laserdioden als auch ein oder mehrere LEDs als Strahlungsquellen eingesetzt.

In einer weiteren Variante der Ausführungsform sind zusätzliche Detektoren für infrarotes, sichtbares und/oder ultraviolettes Licht (d.h. elektromagnetische Strahlung) vorhanden, die auf besagtem Kontaktteil des Sensors so angeordnet

sind, daß sie dem Verlauf des Randes der Kontaktfläche besagten Kontaktteils folgen und gestreute elektromagnetische Strahlung detektieren. Diese zusätzlichen Detektoren sind dabei kreisförmig, oval oder in irregulärer geometrischer Form um besagten Spacer herum angeordnet.

5

In einer veränderten Ausführungsform umfaßt die emittierte Strahlung ein oder mehrere Wellenlängen im sichtbaren, infraroten und/oder ultravioletten Spektralbereich.

- 10 In einer bevorzugten Ausführungsart sind sowohl alle oder einige Strahlungsquellen als auch alle oder einige entsprechende Detektoren außerhalb des Sensorenblocks angebracht und mit diesem durch optische Fasern verbunden, wodurch sich der Sensorenblock noch kompakter ausführen läßt. Die Strahlung der Strahlungsquellen wird mittels geeigneter optischer Fasern zur derjenigen Stelle
- 15 des Sensorenblocks geleitet, der mit dem Körper der Person, deren Blutglucosekonzentration bestimmt werden soll in Wechselwirkung tritt. Weitere geeignete optische Fasern übertragen die nach der Wechselwirkung mit der zu messenden Person wieder eintreffende Strahlung an entsprechende Detektoren.

- 20 In einer modifizierten Ausführungsform sind alle oder einige Strahlungsquellen außerhalb des Sensorenblocks angebracht und mit diesem durch optische Fasern verbunden, die entsprechenden Detektoren sind jedoch innerhalb des Sensorenblocks angeordnet, was Intensitätsverluste der Meßsignale bei der Einkoppelung in die optischen Fasern vermeidet und unter anderem zu einer höheren
- 25 Empfindlichkeit führt.

In einer weiteren Ausbildung der Ausführungsform können die Baugruppen I, II und/oder III auch zu einer einzigen Baugruppe vereint, in anderer Form kombiniert und/oder in eine oder mehrere weitere Baugruppen aufgeteilt sein.

30

In einer veränderten Ausführungsform sind ein oder mehrere Polarisationsfilter hinter ein oder mehreren Strahlungsquellen bzw. vor ein oder mehreren Detektoren vorhanden, um die emittierte Strahlung zu polarisieren, bzw. Veränderungen der Polarisation der verwendeten Strahlung zur bestimmen. Die Polarisationsfil-

ter können ohne Beschränkung der Allgemeinheit Polarisationsfolien sein und fest oder drehbar angebracht sein.

5 In einer Weiterbildung dieser Ausführungsform ist eine entsprechende Mechanik zur Lageveränderung der Polarisationsfolien bzw. -filter vorhanden, die gegebenenfalls auch während des Meßvorgangs die Orientierung von ein oder mehreren Polarisationsfiltern einzeln oder zu mehreren unterschiedlich oder gleichartig verändern kann.

10 In einer weiteren Version der Ausführungsform kann der Sensorenblock am Körper befestigt werden. In einer Weiterbildung dieser Ausführungsform kann die erfindungsgemäße Vorrichtung komplett am Körper befestigt werden.

15 In einer bevorzugten Ausführungsform erfolgt die Datenübertragung zu besagter externer Relaisstation per Infrarot-, oder Ultraschallübertragung, während die externe Relaisstation die Daten drahtlos per Funk via Satellit, oder leitungsgebunden per Telefon-, Strom-, Glasfaserkabel oder ähnlich an besagte medizinische Zentralstation oder direkt an den behandelnden Arzt überträgt. Die Datenübertragung kann insbesondere auch über Internet und/oder Mobilfunknetz erfolgen.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform sind die drei Baugruppen durch Verwendung kleinster Bauteile und größtmöglichem Integrationsgrad der elektronischen Schaltungen so klein und kompakt ausgeführt, daß die erfindungsgemäße Vorrichtung Form und Größe einer Armbanduhr oder auch kleiner besitzt, wobei die Funktionen einer Armbanduhr (Anzeige von Zeit und Datum) gewährleistet sind. In einer Weiterbildung dieser Ausführungsform ist die Baugruppe II teilweise oder vollständig in besagte externe Relaisstation ausgelagert, was eine weitere Platzersparnis ermöglicht und eine geringere Größe des am Körper zu tragenden Teils der Erfindungsgemäßen Vorrichtung erlaubt.

30 Mit allen genannten Ausführungsformen wird mindestens eine, bevorzugt aber mehrere und insbesondere alle der folgenden Komponenten des Bluts bzw. Gewebes bestimmt: die Konzentration von Albumin, Arsen, Gesamtbilirubin, Blei,

Cadmium, Calcium, Chlorid, Cholesterin (Gesamt- & LDH-), Creatinin, Ethanol, Glucose, Hämoglobin, Harnstoff, Harnsäure, Insulin, Kalium, Magnesium, Natrium, Ges. Protein sowie die Parameter Durchblutung, pH-Wert, Hämatokrit-Wert, der Partialdruck der Blutgase Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff (pCO_2 , pO_2) und die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins, wobei diese Liste durch eine erweiterte Auswertung und ggf. eine Modifizierung des Sensorenblocks weiter ausgebaut werden kann.

Patentansprüche

1. Vorrichtung zur noninvasiven in-vivo Erfassung physikalisch meßbarer Größen zur Ermittlung der Konzentration von Bestandteilen des Körpers, Gewebes und insbesondere des Bluts sowie weiterer medizinisch relevanter Größen an einer räumlich eng begrenzten Körperstelle dadurch gekennzeichnet, daß

- 5 - ein kompakter Sensorenblock vorhanden ist, der Meßvorrichtungen beinhaltet,
- 10 - eine Auswertungseinheit vorhanden ist, die Meßsignale der besagten Meßvorrichtungen signaltechnisch und/oder mathematisch umformt, untereinander in Beziehung setzt und Parameter berechnet, die selbst medizinisch relevante Größen sind und/oder mittels einer oder mehrerer gespeicherter empirischer Kalibrationsfunktionen Konzentrationswerten der untersuchten Bestandteile des Bluts zugeordnet werden,
- 15 - eine Datenübertragungseinheit vorhanden ist, die Meßdaten und/oder Konzentrationswerte bzw. andere medizinisch relevante Größen (Puls, Durchblutung, Sauerstoffsättigung des Bluts, pH-Wert, Temperatur, etc.) an eine medizinische Zentralstation übermittelt,
- 20 - besagte Meßvorrichtungen Strahlungsquellen, Detektoren und/oder optische Hilfseinrichtungen sowie weitere Meßfühler zur Ermittlung von Umgebungsvariablen sind,
- 25 - besagte Strahlungsquellen Mittel zur Emission von Wärmestrahlung sowie Mittel zur Emission von sichtbarem, infraroten und/oder ultraviolettem Licht sind,
- besagte Detektoren Mittel zur Messung von Wärmestrahlung und/oder Wärmeleitung sowie Mittel zur Messung elektromagnetischer Strahlung im sichtbaren, infraroten und/oder ultravioletten Spektralbereich sind,
- 30 - besagte optische Hilfseinrichtungen Linsen und/oder Filter für infrarotes, ultraviolettes und/oder sichtbares Licht sind,
- besagte Meßfühler zur Ermittlung von Umgebungsvariablen Mittel zur Messung von Temperatur und Luftfeuchtigkeit sind,
- besagte Meßvorrichtungen geeignet sind, die vom lebenden Körper auf den Sensorenblock treffende Strahlung frequenzdispersiv (nach der Wellenlänge) und/oder energiedispersiv (nach Quanten) detektieren.

2. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Strahlungsquellen LEDs und/oder Laserdioden sind.
- 5 3. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Detektoren für Wärmestrahlung ein oder mehrere Thermopiles sind.
4. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Detektoren für Wärmeleitung ein oder mehrere PTCs und/oder NTCs
10 sind.
5. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Detektoren für elektromagnetische Strahlung Fotodioden, Fotozellen,
Antennen und/oder Thermopiles sind.
- 15 6. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß
sich ein oder mehrere der besagten Strahlungsquellen ganz oder teilweise au-
ßerhalb des besagten Sensorenblocks befinden und daß optische Fasern vor-
handen sind, welche die emittierte Strahlung der betreffenden Strahlungsquellen
20 zu besagtem Sensorenblock übertragen.
7. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
sich ein oder mehrere der besagten Detektoren ganz oder teilweise außerhalb
des besagten Sensorenblocks befinden und daß optische Fasern vorhanden
25 sind, die die zu detektierende Strahlung von besagtem Sensorenblock zu den
betreffenden Detektoren übertragen; die optischen Fasern sind ggf. zu mehreren
In einem Strang oder in mehreren Strängen gebündelt.
8. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß
30 besagte Filter Polarisationsfilter bzw. -folien sind.
9. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Filter optische Hoch-, Tief- und/oder Bandpaßfilter für bestimmte Wel-
lenlängen bzw. Wellenlängenbereiche sind.

10. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet,
daß
besagte Auswertungseinheit einen oder mehrere Mikroprozessoren und/oder MI-
5 krokontroller beinhaltet.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet,
daß
besagte Auswertungseinheit einen oder mehrere Speicherbausteine beinhaltet.
10

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet,
daß
besagte Speicherbausteine handelsübliche elektronische, magnetische und/oder
magnetooptische Bauteile sind.
15

13. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet,
daß
besagte Datenübertragungseinheit ein Transceiver-, oder Transpondersystem
ist.
20

14. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet,
daß
besagte Datenübertragungseinheit Mittel zur Nutzung eines Mobilfunknetzes
beinhaltet.
25

15. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet,
daß
besagte Datenübertragungseinheit Mittel zur Nutzung von Satellitenübertragung
beinhaltet.
30

16. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet,
daß
eine externe Relaisstation (Relais) vorhanden ist, die eine Datenfernübertra-
gungseinheit zur Nutzung von Funkübertragung, Satellitenübertragung, Mobil-

funknetz, bestehender und/oder eigener leitungsgebundener Festnetze, wie Telefon-, Stromnetz bzw. Glasfaserkabel etc. besitzt, die besagte Datenübertragung an besagte medizinische Zentralstation gestatten und daß sowohl besagte Datenübertragungseinheit, als auch besagte Relaisstation (Relais) Mittel zur gegenseitigen Kommunikation untereinander besitzen.

17. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Mittel zur Kommunikation Infrarotsender und -empfänger, Schall- und insbesondere Ultraschallsender und -empfänger, (Funk-)Transceiver oder Transponder sind.

18. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß
eine Mechanik zur Lageveränderung besagter Polarisationsfilter bzw. -folien vorhanden ist, die gegebenenfalls auch während des Meßvorgangs die Orientierung von ein oder mehreren Polarisationsfiltern einzeln oder zu mehreren unterschiedlich oder gleichartig verändern kann.

19. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß
die erfindungsgemäße Vorrichtung durch Verwendung kleinster Bauteile und größtmöglichem Integrationsgrad der elektronischen Schaltungen so klein und kompakt ausgeführt ist, daß sie am Körper getragen werden kann.

20. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Auswertungseinheit teilweise oder vollständig in besagte externe Relaisstation ausgelagert ist, was eine weitere Platzersparnis ermöglicht und eine geringere Größe des am Körper zu tragenden Teils der erfindungsgemäßen Vorrichtung erlaubt.

21. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß

die erfindungsgemäße Vorrichtung Form und Ausmaße einer Armbanduhr oder kleiner besitzt, wobei die Funktionen einer Armbanduhr (Anzeige von Zeit und Datum) gewährleistet sind.

- 5 22. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 1 bis 21, dadurch gekennzeichnet, daß
besagte Relaisstation ortsfest oder mobil ist.
- 10 23. Verfahren zur noninvasiven in-vivo Erfassung physikalisch meßbarer Größen zur Ermittlung der Konzentration von Bestandteilen des Körpers, Gewebes und insbesondere des Bluts sowie weiterer medizinisch relevanter Größen an einer räumlich eng begrenzten Körperstelle dadurch gekennzeichnet, daß
mindestens einer, bevorzugt aber mehrere und insbesondere alle der folgenden Effekte erfaßt und die gewonnenen Meßdaten zur Auswertung benutzt werden:
- 15 - die Absorption bei bestimmten Wellenlängen, bzw. die Absorptionsspektren, der einzelnen Komponenten des Gewebes bzw. Bluts, die von verschiedenen Molekülzuständen geprägt sind (z.B. Vibrations- bzw. Kombinations-schwingungen), die sich als Absorptionslinien der Hauptschwingung und entsprechender Oberschwingungen in einem ansonsten kontinuierlichen elektromagnetischen Spektrum (z.B. eines schwarzen Strahlers) niederschlagen, wobei zwei Aspekte genutzt werden können: insbesondere die Absorption der durch die Temperatur gegebenen Strahlung tieferer Gewebeschichten aber auch die Absorption bei der Reflexion eingestrahelter Strahlung bestimmter Wellenlängen;
- 20 - die Emission bei bestimmten Wellenlängen, bzw. die Emissionsspektren, der einzelnen Komponenten des Gewebes bzw. Bluts;
- 25 - die optische Aktivität, die einige Komponenten des Gewebes bzw. Bluts aufweisen, die die Polarisationssebene von eingestrahelter Strahlung geeigneter Wellenlängen in charakteristischer Weise dreht;
- 30 - die Reaktion des Körpers auf zu- bzw. abgeführte Wärmemengen, die durch einige Komponenten des Gewebes bzw. Bluts beeinflusst werden kann, wobei unter anderem auch durch gezielte Veränderung des natürlichen Temperaturgradienten im Körper (z.B. von Außen nach Innen) die temperaturabhän-

gigen Emissionseigenschaften von Gewebeschichten gezielt verändert werden können.

24. Verfahren nach Anspruch 23, dadurch gekennzeichnet, daß
5 besagte Meßdaten erfaßt und ausgewertet werden, und daß die Ergebnisse dieser Auswertung Konzentrationswerten besagter Bestandteile des Körpers, Gewebes bzw. Bluts sowie besagten weiteren medizinisch relevanten Größen zugeordnet werden und daß zusätzlich die erhaltenen Werte bzw. Größen an eine medizinische Zentralstation übermittelt werden können, die ggf. die übermittelten
10 Informationen unter medizinischen Gesichtspunkten weiter auswertet und bei Erreichen bestimmter Schwellenwerte oder Vorliegen bestimmter Wertemuster (bestimmte Kombinationen verschiedener medizinischer Informationen) sowohl den Patienten als auch den behandelnden Arzt informiert bzw. alarmiert.

15 25. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß die Messung besagter Effekte durch Verwendung einer Vorrichtung erfolgt, die
- einen kompakten mobilen Sensorenblock umfaßt, der Meßvorrichtungen beinhaltet sowie
20 - eine Auswertungseinheit, die Meßsignale der besagten Meßvorrichtungen signaltechnisch und/oder mathematisch umformt, untereinander in Beziehung setzt und Parameter berechnet, die selbst medizinisch relevante Größen sind und/oder mittels einer oder mehrerer gespeicherter empirischer Kalibrationsfunktionen Konzentrationswerten der untersuchten Bestandteile des Bluts
25 zugeordnet werden, und
- eine Datenübertragungseinheit, die Meßdaten und/oder Konzentrationswerte bzw. andere medizinisch-relevante Größen (Puls, Durchblutung, Sauerstoffsättigung des Bluts, pH-Wert, Temperatur etc.) an eine medizinische Zentralstation übermittelt.

30

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß die Auswertung durch ein oder mehrere Mikroprozessoren und/oder Mikrokontrollen unter Verwendung elektronischer und/oder mathematischer Mittel, bel-

spielsweise der Bildung von Differenzen, Quotienten, Ableitungen, Integralen bzw. mathematischer Transformationen (z.B. Fouriertransformation) und/oder anderen dem Fachmann zugänglichen und bekannten Methoden erfolgt.

- 5 27. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 26, dadurch gekennzeichnet, daß
- 10 die Zuordnung zu Konzentrationswerten besagter Bestandteile sowie besagter weiterer medizinisch relevanter Größen mittels mindestens einer, bevorzugt aber mehrerer empirischer Kalibrationsfunktionen erfolgt, die mittels dem Fachmann bekannter statistischer Methoden wie Korrelation, Regression, Varianz-, Eigenvektor-, Hauptkomponenten-, Diskriminanz-, Faktoren-, und/oder Clusteranalysen etc., unter anderem auch mittels der statistischen Technik neuronaler Netze gewonnen wurden.
- 15 28. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 27, dadurch gekennzeichnet, daß
- 20 eine Datenübertragung drahtlos via Funk (z.B. Transceiver, Transponder, etc.), Satellit, infrarot oder Ultraschall an besagte medizinische Zentralstation oder eine Relaisstation erfolgt.
- 25 29. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 28, dadurch gekennzeichnet, daß
- 30 eine Datenübertragung von besagter Relaisstation drahtlos via Funk (z.B. Transceiver, Transponder, etc.), Mobilfunknetz, Satellit oder leitungsgebunden via Strom-, Telefon- oder Glasfaserkabel, etc. an besagte medizinische Zentralstation erfolgt.
30. Verfahren nach einem der Ansprüche 23 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß
- 30 die Meßergebnisse nach besagter Auswertung mindestens einer, bevorzugt mehrerer und insbesondere aller der folgenden Komponenten des Bluts bzw. Gewebes zugeordnet werden: der Konzentration von Albumin, Arsen, Gesamtbilirubin, Blei, Cadmium, Calcium, Chlorid, Cholesterin (Ges. & LDH-), Creatinin, Ethanol, Glucose, Hämoglobin, Harnstoff, Harnsäure, Insulin, Kalium, Magnesi-

um, Natrium, Gesamtprotein sowie den medizinischen Größen Durchblutung, pH-Wert, Hämatokrit-Wert, dem Partialdruck der Blutgase Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$) und der Sauerstoffsättigung des Hämoglobins; wobei das Verfahren ausdrücklich nicht auf die genannten Komponenten bzw. medizinischen Größen beschränkt ist.

5

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
26. April 2001 (26.04.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/28414 A3

- (51) Internationale Patentklassifikation?: A61B 5/00, 5/0205 (74) Anwalt: MÜNICH, Wilhelm; Kanzlei München und Kollegen, Wilhelm-Mayr-Strasse 11, 80689 München (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE00/03703 (81) Bestimmungsstaaten (national): JP, KR, US.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 20. Oktober 2000 (20.10.2000) (84) Bestimmungsstaaten (regional): europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 50 486.5 20. Oktober 1999 (20.10.1999) DE
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): KAUFMANN-KIM, Yun-Oak [KR/DE]; Aplerbecker Mark Strasse 38, 44278 Dortmund (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): CHO, Ok-Kyung [KR/DE]; Im Rosengrund 6, 58239 Schwerte (DE).
- Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 22. November 2001
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: DEVICE FOR CARRYING OUT THE NON-INVASIVE DETERMINATION OF THE CONCENTRATION OF CONSTITUENTS IN THE BLOOD

(54) Bezeichnung: VORRICHTUNG ZUR NONINVASIVEN BESTIMMUNG DER KONZENTRATION VON BESTANDTEILEN IM BLUT

(57) Abstract: The invention relates to a device and method for carrying out the non-invasive in-vivo detection of interactions between a living body and a part of the sensor block of the inventive device, for carrying out the parallel or sequential determination of the concentration of one or more different constituents in a living body or in the tissue and blood thereof, in particular but not exclusively, glucose, and for establishing additional medically relevant quantities (e.g. pulse, blood circulation, oxygen saturation of the blood, pH value, temperature, etc.) at individual suitable points on the body. All measurement data is recorded in a temporal process, digitized, and is mathematically converted in an appropriate manner. The results are associated with the concentration values of the blood constituents to be analyzed by using an empirical calibration function. In addition, the device contains means for wirelessly transmitting the measurement data and/or the evaluation results to a medical central station.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine Vorrichtung und ein Verfahren zur noninvasiven in-vivo Erfassung von Wechselwirkungen zwischen einem lebenden Körper und einem Teil des Sensorenblocks der erfindungsgemäßen Vorrichtung, zur parallelen bzw. sequentiellen Bestimmung der Konzentration eines oder mehrerer verschiedener Bestandteile in einem lebenden Körper bzw. in dessen Gewebe und Blut, insbesondere, aber nicht ausschließlich Glucose, sowie weiterer medizinisch relevanter Größen (z.B. Puls, Durchblutung, Sauerstoffsättigung des Blutes, pH-Wert, Temperatur, etc.) an einer einzelnen geeigneten Körperstelle. Alle Meßdaten werden in ihrem zeitlichen Verlauf erfaßt, digitalisiert und geeignet mathematisch umgeformt. Die Ergebnisse werden mittels einer empirischen Kalibrationsfunktion den Konzentrationswerten der zu analysierenden Blutbestandteile zugeordnet. Außerdem enthält die Vorrichtung Mittel zur drahtlosen Übertragung der Meßdaten und/oder der Auswertungsergebnisse an eine medizinische Zentralstation.

WO 01/28414 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/DE 00/03703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61B5/00 A61B5/0205

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 95 07048 A (BESSON ET AL.) 16 March 1995 (1995-03-16) page 31, line 17 -page 33, line 23 page 35, line 7 - line 14 page 39, line 20 -page 44, line 17 figures 1-6	1
A		2,5, 10-13, 15,17, 19,20, 22-24, 28-30

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 April 2001

Date of mailing of the international search report

09/05/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Chen, A

Inter. Appl. No.
PCT/DE 00/03703

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/DE 00/03703
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 98 03847 A (MILLS) 29 January 1998 (1998-01-29) page 11, line 32 -page 13, line 32 page 15, line 26 -page 17, line 11 figure 6	23
A	---	1,3-6, 9-11
Y	WO 99 27848 A (ABBOTT LABORATORIES) 10 June 1999 (1999-06-10) page 11, line 28 -page 15, line 23 page 17, line 1 -page 18, line 11 page 31, line 14 -page 36, line 11 figures 3,4	23
A	---	1,2,30
A	EP 0 880 936 A (AKAI ET AL.) 2 December 1998 (1998-12-02) column 4, line 34 -column 11, line 22 figures	1,10-13, 15-17, 20,22,23
A	WO 99 39630 A (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 12 August 1999 (1999-08-12) page 10, line 30 -page 11, line 27 page 15, line 3 -page 18, line 6 page 31, line 5 -page 35, line 10 figures 10A-12B	1-7,10, 11,23, 25-27
A	EP 0 771 546 A (OTT) 7 May 1997 (1997-05-07) column 8, line 49 -column 12, line 7 figures 1-3	1,6-8, 10,27,30
A	WO 96 16698 A (ÖSTERREICHISCHES FORSCHUNGSZENTRUM SEIBERSFORD GES. MBH) 6 June 1996 (1996-06-06) page 13, line 29 -page 16, line 5 page 17, line 6 - line 19 figures 5-7,10	8,18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members .

International Application No

PCT/DE 00/03703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9507048 A	16-03-1995	DE 4329898 A	06-04-1995
		DE 59403133 D	17-07-1997
		EP 0719108 A	03-07-1996
		US 5862803 A	26-01-1999
		US 5957854 A	28-09-1999
WO 9803847 A	29-01-1998	AU 3721997 A	10-02-1998
		EP 0944347 A	29-09-1999
		US 5978691 A	02-11-1999
WO 9927848 A	10-06-1999	US 6070093 A	30-05-2000
		EP 1037554 A	27-09-2000
EP 880936 A	02-12-1998	JP 10328170 A	15-12-1998
		JP 11104088 A	20-04-1999
WO 9939630 A	12-08-1999	US 6006119 A	21-12-1999
		AU 2585799 A	23-08-1999
EP 771546 A	07-05-1997	DE 19630381 A	15-05-1997
WO 9616698 A	06-06-1996	AT 403654 B	27-04-1998
		AT 223394 A	15-09-1997
		AU 707671 B	15-07-1999
		AU 3897595 A	19-06-1996
		CA 2206273 A	06-06-1996
		EP 0794731 A	17-09-1997
		US 6032071 A	29-02-2000

PCT/DE 00/03703

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 00/03703

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 98 03847 A (MILLS) 29. Januar 1998 (1998-01-29) Seite 11, Zeile 32 -Seite 13, Zeile 32 Seite 15, Zeile 26 -Seite 17, Zeile 11 Abbildung 6	23
A	---	1,3-6, 9-11
Y	WO 99 27848 A (ABBOTT LABORATORIES) 10. Juni 1999 (1999-06-10) Seite 11, Zeile 28 -Seite 15, Zeile 23 Seite 17, Zeile 1 -Seite 18, Zeile 11 Seite 31, Zeile 14 -Seite 36, Zeile 11 Abbildungen 3,4	23
A	---	1,2,30
A	EP 0 880 936 A (AKAI ET AL.) 2. Dezember 1998 (1998-12-02) Spalte 4, Zeile 34 -Spalte 11, Zeile 22 Abbildungen	1,10-13, 15-17, 20,22,23
A	WO 99 39630 A (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 12. August 1999 (1999-08-12) Seite 10, Zeile 30 -Seite 11, Zeile 27 Seite 15, Zeile 3 -Seite 18, Zeile 6 Seite 31, Zeile 5 -Seite 35, Zeile 10 Abbildungen 10A-12B	1-7,10, 11,23, 25-27
A	EP 0 771 546 A (OTT) 7. Mai 1997 (1997-05-07) Spalte 8, Zeile 49 -Spalte 12, Zeile 7 Abbildungen 1-3	1,6-8, 10,27,30
A	WO 96 16698 A (ÖSTERREICHISCHES FORSCHUNGSZENTRUM SEIBERSFORD GES. MBH) 6. Juni 1996 (1996-06-06) Seite 13, Zeile 29 -Seite 16, Zeile 5 Seite 17, Zeile 6 - Zeile 19 Abbildungen 5-7,10	8,18

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/DE 00/03703

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9507048 A	16-03-1995	DE 4329898 A	06-04-1995
		DE 59403133 D	17-07-1997
		EP 0719108 A	03-07-1996
		US 5862803 A	26-01-1999
		US 5957854 A	28-09-1999
WO 9803847 A	29-01-1998	AU 3721997 A	10-02-1998
		EP 0944347 A	29-09-1999
		US 5978691 A	02-11-1999
WO 9927848 A	10-06-1999	US 6070093 A	30-05-2000
		EP 1037554 A	27-09-2000
EP 880936 A	02-12-1998	JP 10328170 A	15-12-1998
		JP 11104088 A	20-04-1999
WO 9939630 A	12-08-1999	US 6006119 A	21-12-1999
		AU 2585799 A	23-08-1999
EP 771546 A	07-05-1997	DE 19630381 A	15-05-1997
WO 9616698 A	06-06-1996	AT 403654 B	27-04-1998
		AT 223394 A	15-09-1997
		AU 707671 B	15-07-1999
		AU 3897595 A	19-06-1996
		CA 2206273 A	06-06-1996
		EP 0794731 A	17-09-1997
		US 6032071 A	29-02-2000

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.